






**MEASURING DEVICE FOR CAPACITY OF DEFORMATION OF ERYTHROCYTE****Publication number:** JP59015849 (A)**Publication date:** 1984-01-26**Inventor(s):** HORUGAA KIIZEBETSUTAA; HAINTSU MIREENE;  
HANSUUGIYUNTAA ROGENKANPU**Applicant(s):** HORUGAA KIIZEBETSUTAA**Classification:****- international:** G01N27/02; G01N11/06; G01N33/487; G01N33/49;  
G01N27/02; G01N11/00; G01N33/487; G01N33/49; (IPC1-  
7): G01N27/06; G01N33/48**- European:** G01N11/06; G01N33/487**Application number:** JP19830076049 19830428**Priority number(s):** DE19823215719 19820428**Also published as:** EP0092775 (A1) EP0092775 (B1) DE3215719 (A1) FI831414 (A) PT76613 (B)

more &gt;&gt;

Abstract not available for JP 59015849 (A)

Abstract of corresponding document: **EP 0092775 (A1)**

Zur Messung des Verformungsvermögens von roten Blutkörperchen wird eine Messkammer (1) verwendet, die durch eine mit einer Pore (11) versehene Folie (2) in zwei Kammerräume (3, 4) geteilt ist. Im linken Kammerraum (3) ist eine Pufferlösung mit roten Blutkörperchen enthalten, im rechten Kammerraum (4) eine Pufferlösung ohne rote Blutkörperchen. Durch die Überhöhung des linken Kammerraums (3) gegenüber dem rechten Kammerraum (4) strömen aufgrund des hydrostatischen Druckes rote Blutkörperchen durch die Pore (11). Die Pore (11) ist im Durchmesser kleiner als der Ruhedurchmesser eines roten Blutkörperchens, so dass aus der Passagezeit eines roten Blutkörperchens durch die Pore (11) auf dessen Verformungsvermögen geschlossen werden kann. Zur Messung dieser Passagezeiten sind beiderseits der Pore (11) Elektroden (12, 13) angeordnet, die mit Wechselspannung beaufschlagt werden können. Beim Passieren eines roten Blutkörperchens durch die Pore (11) ändert sich der Widerstand zwischen den Elektroden (12, 13); diese Widerstandsänderung wird zeitlich gemessen und für etwa 200 Passagen von einer Auswerteeinheit statistisch ausgewertet.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—15849

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
G 01 N 27/06  
33/48

識別記号

庁内整理番号  
6928—2G  
G 8305—2G

⑭ 公開 昭和59年(1984)1月26日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 10 頁)

## ⑮ 赤血球の変形能力測定装置

⑯ 特 願 昭58—76049

⑰ 出 願 昭58(1983)4月28日

優先権主張 ⑱ 1982年4月28日 ⑲ 西ドイツ  
(DE) ⑳ P3215719.3

㉑ 発 明 者 ホルガー・キーゼベツター  
ドイツ連邦共和国デー—5100ア  
ーヘン・シュネーベルクベーク  
211

㉒ 発 明 者 ハイッツ・ミレーネ  
ドイツ連邦共和国デー—5106ロ

エトゲン・ステフエンスガーセ  
9

㉓ 発 明 者 ハンス・ギユンター・ロゲンカ  
ンプ  
ドイツ連邦共和国デー—5100ア  
ーヘン・クレンホフシュトラ  
ーセ36

㉔ 出 願 人 ホルガー・キーゼベツター  
ドイツ連邦共和国デー—5100ア  
ーヘン・シュネーベルクベーク  
211

㉕ 代 理 人 弁理士 鈴江武彦 外2名

明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

## 1. 発明の名称

赤血球の変形能力測定装置

## 2. 特許請求の範囲

(1) 少なくとも1つの試料室と、該試料室を2つの試料空間に仕切る箔と、該箔内に形成され、その直径が静止した赤血球の直径よりも小さく、試料液体が通過する孔と、前記箔を横切り、前記試料室内に入れられた前記試料液体を前記孔に通過せしめる圧力を発生する手段とから成る赤血球の変形能力測定装置において、前記箔の両側に配置された少なくとも2つの電極と、該電極に電圧をかける手段と、前記孔を赤血球が通過する際に生じる、前記電極における電圧の変化を測定する装置であつて、前記通過の時間を測定するように設計されているものとをさらに含む装置。

(2) 前記電極は、前記孔の両端付近に配置されている特許請求の範囲第1項記載の装置。

(3) 前記試料室の温度を制御するためのサ—

モスタット加熱装置をさらに含む特許請求の範囲第2項記載の装置。

(4) 前記箔は、前記試料室内に45°ないし80°の角度をもつて傾斜して設けられている特許請求の範囲第1項記載の装置。

(5) 前記試料室はプラグインユニットの形態にある特許請求の範囲第1項記載の装置。

(6) 前記試料室は使い捨てであり、その中には緩衝液が入れられている特許請求の範囲第1項記載の装置。

(7) 前記試料室を2以上有し、これらから同時に測定結果を得る手段を有する特許請求の範囲第1項記載の装置。

(8) 前記試料室は、互いに異なる直径及び異なる長さの孔を有し、前記箔を横切る圧力が異なる特許請求の範囲第7項記載の装置。

(9) 前記試料中に、前記孔から粒子を排除するための圧力サージ波を出す手段をさらに含む特許請求の範囲第1項記載の装置。

(10) 前記箔の面積は3ないし30cm<sup>2</sup>である特

許請求の範囲第1項記載の装置。

(11) 前記電極に交流電圧をかけるための手段を有する特許請求の範囲第1項記載の装置。

(12) 前記交流は1ないし100 KHzの振動数を有する特許請求の範囲第1項記載の装置。

(13) 前記電極に交流電圧をかけるための、100キロオームないし10メガオームの入力抵抗を有し、前記電圧の最大振幅が5ないし100 mVである特許請求の範囲第10項記載の装置。

(14) 前記孔の直径は3ないし6  $\mu\text{m}$ であり、長さは15ないし100  $\mu\text{m}$ である特許請求の範囲第1項記載の装置。

(15) 前記電圧を測定する前記装置の出力に接続された制御及び処理ユニットをさらに有する特許請求の範囲第1項記載の装置。

(16) 前記制御及び処理ユニットは、赤血球が前記孔を通過する時間を記録し、統計学的に処理するように設計されている特許請求の範囲第15項記載の装置。

-3-

置。

(21) 前記試料室は、中空の凹部を有する2つの部分から成り、該凹部は互いに向い合うように配置され、その結果前記試料空間が形成され、前記箔は、前記2つの部分の凹部が形成されていない箇所に挟持され、かつ前記箔は前記試料空間を仕切るだけでなく、前記2つの部分の間のガasketとしても機能する特許請求の範囲第1項記載の装置。

(22) 二重及び三重通過を調べるための、調節可能な一定値との比較手段をさらに有する特許請求の範囲第1項記載の装置。

### 3. 発明の詳細な説明

この発明は、箔によつて2室に隔てられた少なくとも1つの試料室を有し、該箔は静止した赤血球の長径よりも小さな直径の試料流通孔を有し、前記2室のうちの第1室は緩衝液を赤血球とともに取り込むように設計され、その結果、前記流通孔を介した第1室から第2室（ここには赤血球を含まない緩衝液が含まれている）へ

(17) 前記制御及び処理ユニットは、調整可能な上限値と、赤血球が前記孔を通過する時間と該上限値とを比較する手段と、前記通過時間が前記上限値よりも長かつた事実を認識する手段と、該事実を前記孔の閉塞として記録する手段と、圧力波を用いて前記孔を清掃する手段と、前記閉塞事実が認識されると前記清掃手段を作動させるスイッチ手段とを有する、特許請求の範囲第16項記載の装置。

(18) 赤血球が前記孔を通過する時間の測定値を、赤血球が標準の孔を通過する時間に補正する手段を有する特許請求の範囲第1項記載の装置。

(19) 前記孔を横切る前記圧力は、前記2つの試料空間の一方の液面を他方のそれよりも高くすることによつて水圧的につくられる特許請求の範囲第1項記載の装置。

(20) 閉塞の回数の読みを、測定操作における赤血球の変形能力を表わす出力信号に翻訳する手段を有する特許請求の範囲第17項記載の装

-4-

の流れを生ぜしめる圧力勾配が第1室から第2室へ向かつて生じている、赤血球の変形能力を測定する装置に関する。

血液の流通動作によつて、1つの重要なパラメーターは、赤血球の変形能力である。太い血管内においては、この変形は水力学的力に対する赤血球の適応、すなわち水力学的抵抗をできるだけ小さくするものであり、一方、細い血管内においては、幾何学的な限界に対する適応になる。ここ数年、ヒト及び他の哺乳動物の、核を持たない赤血球の変形の原因及び効果に関する基礎的な研究がさかんに行なわれた。その結果、通常、血液が細い血管内を高速度で通過する能力は、その変形能力に依存することがわかった。この点に関し、変形能力は赤血球の機械的性質に依存し、この性質は、その構造及び化学的構造によつて規定される。

赤血球は、膜囊とみることができ、その中には液体が不完全に満たされており、その大きさは種ごとに特異的であつて体の大きさとは関係

がない。ヒトの赤血球の平均直径は  $7.5 \mu\text{m}$  で、高さは約  $1.5$  ないし  $2 \mu\text{m}$  である。体積は  $85$  ないし  $90 \mu\text{m}^3$ 、表面積は  $120$  ないし  $160 \mu\text{m}^2$  である。平均すると、循環している血液中には  $25$  兆個の赤血球が存在し、その総表面積は  $30000$  ないし  $40000 \text{m}^2$  である。

赤血球を、体積が  $90 \mu\text{m}^3$  の球と考えると、その表面積と体積の比は約  $1.07$  になる。しかしながら、実際の比は  $1.3$  ないし  $1.8$  である。膜の變形能力及びこの中に含まれる液体の粘性の故に、赤血球は、外力による變形にとつて非常に良い条件にある。赤血球の主目的は、酸素を最終消費者、すなわち各々の組織細胞へ輸送し、代謝産物として生じた二酸化炭素をこれらの細胞から取り去つて行くことである。この目的は、直径が  $3$  ないし  $5 \mu\text{m}$  で赤血球の直径よりも小さな毛細血管内を、赤血球が相当な時間進むことができはじめて達成される。この単純な幾何学的限定条件を考えれば、体内の全ての器官の栄養毛細管中における流通性質によつて、赤血球の變形能力が重要であることがわか

-7-

この測定方法では、細胞の變形能力を間接的に測定するので、洗つた赤血球を  $\text{pH } 7.4$  の緩衝塩溶液中に懸濁する。もし、血漿や、粒子を含む他の懸濁媒体が用いられると、赤血球が凝集することがあり、このような懸濁液を用いると、赤血球の變形能力だけでなく、細胞凝集の効果が、測定する粘度に影響を与える。このような測定が行なわれると、剪断の程度が極めて高いので、赤血球は、シミュレートされた高速流通条件下における行動のみを示し、次に赤血球はこの流通条件に適応した形態である液滴のように行動し、そして赤血球懸濁液は乳濁液の性質を持つようになる。しかしながら、微細循環における變形は、与えられた幾何学的条件への適応であり、従つて、毛管内での變形を、毛管内部での粘度を測定することによつて測定しようという試みでは、大ざっぱなことしかわからない。

ロ) 規定された剪断場における赤血球の幾何学的形状の測定

るであろう。いくつかの疾病が赤血球の變形能力に影響を与える。従つて、小さな變形能力を有する赤血球の性質を測定することによつて、疾病の過程を診断することが可能になる。

栄養毛管、特に脾臓洞は、もはや良好な變形能力を持たなくなつた赤血球をも過して除去する役目を有している。このため、赤血球が循環血液中に存する時間は極めて限られている。このことから、極めて高感度な測定方法及び測定装置のみが赤血球の變形能力の不連続な變化を測定するのに力を発揮することがわかるであろう。赤血球の變形能力を測定するためには、測定操作自身は、微細循環条件のシミュレーションにとつてほとんどあるいは全く影響を与えないので、微細循環の幾何的及び水力学的条件をできる限りうまく直似ることが1つの目的になる。

発明の背景を完全に記載するために、6つの既知の方法を記載する。

イ) 回転又は毛細粘度計による粘度測定

-8-

流通場の影響下にある高粘度懸濁液中の赤血球の外形を写真にとる。しかしながら、実際の微細循環の条件を反映した方法はない。

ハ) 一定の力の下における赤血球の詰め込め密度 ( packing density ) の測定

この測定方法では、遠心後の赤血球の詰め込み密度を測定する。しかしながら、大きな、すなわち、不自然に大きく、実際とは異なつた物理的力が赤血球に作用する。さらに、この方法は、シヤイアント遠心機で小さな遠心力で遠心している際の沈降速度は變形能力を表わしているという、誤まつた仮定に基づいている。しかし、実際には、沈降は主として凝集に依存する。

ニ) マイクロピペット中の赤血球の特定の部分又は全部の吸引

直径  $1 \mu\text{m}$  の管内で用いられる吸引真空 ( $5 \times 10^{-4} \text{Pa}$ ) は不自然に高い。すなわち非生理学的である。内径  $3 \mu\text{m}$  の管を用いると、圧力は自然な生理的範囲 ( $30 \text{Pa}$ ) に入るけれども、

代表的な数の細胞について測定しようとするとき極めて時間がかかり、定型的な測定に用いることはできない。

水) 異なつた一定の条件下における赤血球懸濁液又は抗凝血処理された血液のろ過多孔質や、毛管状凹部を有するフェルト状隔壁のようなフィルターを用い、赤血球の変形能力を試験するためのろ過方法が知られており、この方法では、推進圧力又はろ過された流量を測定する。ほとんどの場合、推進圧力は極めて高く、その結果、赤血球に作用する、押し込む力も同様に過度に高い。さらにこの方法の欠陥は、全血を用いていることである。すなわち、白血球及び血小板の数に依存して、フィルターが目詰まりし、その結果、測定されるものは単に赤血球の変形能力だけではなく、時間の経過とともに孔の数が減少する効果も加味される。ろ過を用いる全ての方法に共通なもう1つの欠点は、測定が全体的に行なわれることである。すなわち、ろ過された流量を測定してある値を得たとしても、全

-11-

られる。このため、装置は、隔壁によつて2つの空間に隔てられ、光に対して透明な材料でつくられた試料室であつて、これら2つの空間は前記隔壁にかけられた孔によつてつながっているものを有していなければならない。変形能力を測定しようとする赤血球を含む懸濁液を試料室に入れ、調節可能な圧力で孔に押し込む。顕微鏡としての光学的測定装置は、照明光線の焦点位置中にある隔壁の表面と同一線上に配されている。孔を通過する方向の照明光束の一部を検出し、光電子増倍管で増幅して電気的信号を与える。赤血球が孔を通過している際中は、検出光線とよばれるこの部分の光線が部分的に遮断され又は弱められる。すなわち、光線が部分的に遮断されている時間は、赤血球が孔中にある時間に等しい。次々と測定したこの孔通過時間を電算機処理するために、光電子増倍管からの信号をマイクロプロセッサに送る。

単一の赤血球が孔を通過する時間を測定するための既知の光学装置は複雑であり、光学系の

ての血球が軽度にも損われているのか、あるいはほとんどの血球が正常な変形能力を有し、一部の血球が変形能力を重度に損われているのかの区別がつかない。

へ) 単一の孔を有する隔壁の孔を、単一の赤血球が通過するのに要する時間の測定

この既知の方法 (Scan. J. Clin. Lab. Invest., 41, Suppl. 156, 1981 参照) は、微細循環の条件を真似た、一定の幾何学的及び水力学的条件下で、単一の赤血球が単一の孔を通過するのに要する時間を測定することによつて、単一の赤血球の変形能力を測定するために用いられている。この方法において重要な点は、自然な毛細血管のモデルとみなされる、プラスチック管中の単一の流通開口 (孔) を通過する流れを起こすことである。孔の直径は静止した赤血球の直径よりも小さく3倍いし6  $\mu\text{m}$  であり、孔の長さは15ないし200  $\mu\text{m}$  である。この既知の方法では、単一の赤血球が孔を通過する時間を測定するために、光学的測定装置が用い

-12-

調整がめんどろである。実際、この光学装置は、高度に熟練したスタッフを有する大きな研究所において、科学研究のために最も良い状態で用いることができ、装置及びその使用法の複雑さの故に、例えばスクリーニング試験や医院における使用にとつて有用ではない。

ト) 赤血球のパラメーターを測定するための他の系は、西ドイツ国公開公報明細書第2405839号及びNachrichtentechnik Vol 12, 1962, No 2, 47~50ページに記載されている。

西ドイツ国公開公報明細書第2405839号は、赤血球の柔軟性を測定するための系に係り、ここでは、赤血球は金属製の隔壁中の測定管を通過せしめられ、そして測定方法自体は光学的である。このような光学的測定方法では、数多くの人工的誤差が生じやすくなる。例えば、装置が揺れると赤血球が管内を移動しているように見えるし、単一の赤血球のランダムな上下方向の振動により、通過時間の読みに誤差を生じる、

等々である。

定期刊行物「Nachrichtentechnik」に記載された装置は流通孔を用いて懸濁液の粒子を計数し、その大きさを測定する、コールター（Coulter）測定装置の形態にある。流通孔の大きさは、赤血球の大きさと同じオーダーであるが、大部分は大きくつくられている。なぜなら、この測定方法では、粒子の変形能力は好ましくない効果を生じ、フォームファクター（form factor）によつて補正する必要さえ生じてくるので、粒子の変形能力が影響を与えないようにするためである。

さらに、この装置では、赤血球が直流中にある。赤血球は帯電粒子であり、このため、これらには、その大きさをほとんど制御できない力が作用する。この力は、血液試料ごとに变化するので、一定の条件下における標準化された測定を行なうことができない。

さらに、このような直流電圧を加えると、懸濁媒体が電気分解され、電流によつて発生する

-15-

院や医院での使用やスクリーニングテストによく適している。

第1図に示すように、試料室1の内部は、箔2によつて第1の試料空間3と第2の試料空間4に仕切られている。第1の空間3には、横方向に走り、次にまっすぐ下に走り、次に再び上方向に伸びる入口管5と、上方に伸びる管6と、これに連結した赤血球貯蔵器7とが形成されている。第2の空間4には、出口管9と洗浄管10とが形成されている。出口管9は試料室1の側面から横方向に伸び、次に下方向に伸び、再び箔2のところで上方向に伸びる。出口管6の水平部分の高さは、入口管5の水平部分の高さよりも低い。箔2は流通孔11を有する。孔11の両側には、電極12及び13が設けられている。すなわち電極は、箔の両側に1つずつ設けられている。電極は、導体14及び15を介してプラグのためのソケット16及び17に接続されている。試料室1は、ハウジング18（鎖線で示してある）中に押し込むことができ、

-17-

熱によつて膜タンパク質が変性する。この点は、コールター測定装置を用いるならば容認しなければならない。

この発明は、上記従来技術を考慮してなされたものであつて、その目的は、単純で使用方法が簡単な、赤血球の変形能力を測定する装置を提供することである。

この目的及びこの明細書を読み進むにしたがつて明らかになるであろう他の目的は、試料室を2つの空間に仕切る箔の両側に2つの電極を有し、さらに、電極における電圧変化を測定するための電圧測定装置を有し、赤血球が流通孔を通過することによつて電極に生じる電圧変化を一定時間測定する、赤血球の変形能力が測定装置を提供することによつて達成される。

電圧が変化する時間は、流通孔を赤血球が通過する時間に等しいとみなすことができる。この測定装置は簡単に安価に製造することができ、また使用方法が簡単であるので、誤操作を行うことはめつたにない。従つて、この装置は、病

-16-

接続部分に向つて矢印19の方向に移動する。接続部は、さらに詳細に言うと、電氣的測定装置（第2図）に接続されたプラグ接点20及び21と、圧力衝撃波発生機に柔軟なパイプで連結され、洗浄管10と連結される連結器22とから成る。

第2図には、第1図のダイアグラムに従つてつくられた測定室が示されている。この室では、隔壁は室の2つの部分の間に置かれた箔2の形態にあり、室の2つの部分は、接着剤で連結される。

第3図は、電氣的測定装置のブロック模式図である。回路23は、交流電源24と、入力又は安定抵抗25と、孔抵抗器26へからなる。孔抵抗器は、第1図における孔11を介した2つの電極12、13間の抵抗に等しい値の抵抗値を有する。孔抵抗器26の接点27と28は、第1図におけるプラグソケット16及び17上のターミナルとして表わされ、一方、導線14、15として表わされる。測定及びマッチングユ

-265-

-18-

ユニット 29 は、ある場合には接点 27、28 に接続され、他の場合には電極 12、13 と接続される。ユニット 29 の出力は、処理ユニット 30 に接続される。測定及びマッチングユニット 29 は、主として、孔抵抗器 26 の電圧変化の読みを与えるための、信号出力を有する電圧計と、電気信号の読みを、処理ユニット 30 で処理できる形態に変えるための、アナログデジタル変換器とから成る。処理ユニットは、孔抵抗器の電圧変化を統計学的に処理するためのマイクロプロセッサと、ディスプレイのための接続器 31 と、プロッター端末 32 とを有する。処理ユニット 30 はさらに、洗浄ユニット（図示せず）に接続される接続器 34 を持ったタイマーを有しており、該洗浄ユニットは、第 1 図に示す連結器 22 に接続される。

次に、電気的測定装置とともに試料室 1 について説明する。測定には、わずか 1 滴の血液が必要であり、これは患者の耳たぶ又は指先から取ることができる。これは、針だけを用いて行

-19-

られる。箱 2 の最良の角度は  $55^\circ$  ないし  $56^\circ$  であり、いかなる場合でも  $45^\circ$  ないし  $80^\circ$  である。

このように設計されているので、試料室に血液滴が一旦置かれると、赤血球が孔 11 を通過しはじめる。もつとも、測定操作は、試料室 1 がハウジング 18 内に置かれてからはじまる。この際、プラグソケット 16、17 とプラグ接点 20、21、及び試料室 1 と電気的測定装置とを接続する。測定操作の一般的な思想は、電極 12 と 13 の間の電気抵抗が、赤血球が孔 11 を通過するたびに変化するという事実に基づく。赤血球がこれを行なう時間を測定すると、その読みから赤血球の変形能力がわかる。抵抗値の変化を測定するために、電極 12 及び 13 には、交流電源 24 からの交流電圧をかける。この交流電圧の振動数は  $1\text{ KHz}$  ないし  $100\text{ KHz}$  であり、特に  $5\text{ KHz}$  ないし  $20\text{ KHz}$  である。入力抵抗器 25 及び孔抵抗器 26 を介して供給されるこの交流電圧は、5 ないし  $100\text{ mV}$ 、特に

なうことができ、医師を必要とせず、例えば看護婦が採血することができる。血液滴をマイクロピペット等で吸い取り、抗凝血条件又は非抗凝血条件下にある緩衝液中に懸濁する。次に、この懸濁液を入口管を介して試料室に入れる。測定を、緩衝液を用いることなく、血漿又は血清中で行なうならば、静脈からの大量の血液（約  $8\text{ ml}$ ）を要する。純粋な血漿は、血液を遠心することによつて得られ、これに一滴の血液を懸濁する。緩衝液中で行なうときも、血漿中で行なうときも、ヘマトクリット値は人工的に約 1% に調節する。

入口管 5 は、出口管 9 に対し、第 1 の空間 3 と第 2 の空間 4 に異なる水圧が加わるような位置に配され、この圧力差は、孔 11 を通過する緩衝液と赤血球の流れを生ぜしめる。箱 2 は約  $65^\circ$  の角度におかれ、これによつて赤血球の沈降及び赤血球が孔を介して不規則に動くことが防止される。実際、この角度において、赤血球の、孔への下向きな定常的な回転動作が与え

-20-

は  $10$  ないし  $40\text{ mV}$  の範囲の最大振幅を有する。入力抵抗器 25 の抵抗値は、孔抵抗器 26 のそれと同じオーダーであり（赤血球が孔を通過する際の、信号の可能な限り大きな変化を得るため）、 $10\text{ キロオーム}$  ないし  $10\text{ メガオーム}$ 、特に  $100\text{ キロオーム}$  ないし  $2\text{ メガオーム}$  である。直流を用いて赤血球が孔を通過する時間を測定する装置とは異なり、交流を用いるこの方法では、電気泳動によつて引き起こされる通過時間の変化がもたらされない。さらに、測定時に孔 11 を流れる電流によつて引き起こされる加熱効果は、電流値が依存する電圧すなわち電位差が低い（孔 11 を介して測定して  $1$  ないし  $20\text{ mV}$ ）ので、可能な限り抑制される。加熱効果は、 $10^{-10}^\circ\text{C}$  以下に保たれ、これは一般に、正確な測定という観点から見れば全く問題のない範囲である。これら全てを考え合わせると、孔 11 を赤血球が通過する時間は、いずれにせよ、実際的には測定操作に依存しない。換言すると、赤血球の速度は、電流がない場合

と全く同じである。

電極 12 及び 13 の配置は一般的に重要ではない。例えば、一方を入口管 5 に、他方を出口管 9 に配置することができる。もつとも、箔 2 の付近、すなわち孔 11 の上下に配置しないことが最良であり、そうすると電極の大きさがほとんど影響しなくなる。しかしながら、電極は、電極と液体間の抵抗が、測定部品（すなわち、入力抵抗器 25 及び孔抵抗器）の抵抗値よりかはるかに小さくなり、絶縁効果を持つた気泡が電極上に形成されることがないように、十分大きく形成する。3 ないし 14  $\mu\text{m}$  の面積を有する電極を用いると良い結果が得られる。

交流を用いた測定では、箔自身がコンデンサの効果を有しており、その結果、オーム性の孔抵抗に加え、並列な容量性抵抗が存在することを忘れてはならない。振動数が増加し、それによつて通過時間の分析力が増大すると、容量性抵抗は低下する。このため、測定が行なわれる振動数が増加すると、赤血球通過の信号変化

-23-

過の数であり、これは、11 の閉塞を表わしている。このような結果は、デジタル表示又は印刷物として使用者に伝えられる。閉塞という語は、ここでは、体組織に酸素を供給するのに必要な十分速い速度よりも遅い速度での通過を意味する。測定操作中に孔が詰まると、孔を清掃するために清掃ユニット（図示せず）が目動的に作動する。清掃ユニットは、測定ユニット 29 が上述した例えば 200 ミリ秒の上限を超える通過時間を測定すると洗浄パルスを得、これが箔 2 に作用する圧力サージ波に翻訳され、孔 11 中の粒子が再び外に押し出される。この点についても、箔 2 を傾斜して設ける利点がある。なぜなら、箔 2 を詰まらせた粒子が孔の外に押し出された後、下方同に移動し、その後の測定操作に影響を与えないからである。

試験の所要時間、すなわち血液試料を採取してから測定結果の出力読みを得るまでの時間は 5 分未満である。測定は、あらゆる所望の生理学的懸濁媒体を用いて行なわれる。この点に関

が低下する。しかしながら、部品に与えられた値を保つと、装置の設計が目的と一致し、装置の機能によつて測定値がほとんど変化しないという、有用な効果を生じる。

試料室 1 の大きさについては、孔の直径が 3 ないし 6  $\mu\text{m}$ 、孔の長さが 15 ないし 200  $\mu\text{m}$ 、孔を横切る圧力が 100 P。未満であり、ヘマトクリット値（赤血球の体積）は約 1% である。

赤血球が孔 11 を通過することによつて生じる抵抗値の変化時間を、測定及びマッチングユニット 29 で測定し、その読みを処理ユニット 30 へ送る。一定数、例えば 200 回の通過の後、測定操作が停止され、蓄積されたオリジナルリスト（メモリー中のデータ）の統計学的処理が開始される。ボタン（読み取り命令を生じる）を押すと、装置の使用者は測定結果を知ることができる。測定結果は例えば中間値（50% の通過が起こるであろう通過時間）、試料の均一さを測るための標準偏差、又は一定時間、例えば 200 ミリ秒よりも長い時間を要した通

-24-

し、孔 11 に同時に 2 個以上の赤血球が存在することがないように、ヘマトクリット値は約 1 容量% にする。懸濁媒体として血漿又は血清を用いた場合の通過時間に重要な影響を与える凝集の効果は分離して記録することができ、所望ならば、二重通過、すなわち一對の血球の通過を記録することによつて補償することができる。定型的な測定のためには、標準の懸濁媒体を用いることができ、洗った（又はより長くは洗っていない）赤血球をこれに懸濁することができる。懸濁媒体は赤血球の変形能力にほとんど影響せず、一般的に最後は凝集する赤血球を比較的長時間貯蔵することを可能にする。

赤血球の通過時間の測定及び二重通過の記録に加え、測定すべき第 3 の要素は閉塞の数又は速度である。ここで、閉塞という語は、予め定められた一定時間、例えば 200 ミリ秒よりも長い通過時間の通過を意味する。孔の直径、孔の長さ及び押し込み圧力を変えることによつて、閉塞率及び平均通過時間にに基づき、この装置を用



いて赤血球の変形能力に影響を与える異なる因子を選ぶことが可能になり、また測定結果に基づき個々の患者に必要とされる特定の治療方法を決定することが可能になる。

選択可能であると判明したパラメーターは、表面積と体積との比、細胞質の粘度、膜の堅さ及び細胞の内容物のまわりの膜の回転である。これらの値を識別するために、同一の赤血球懸濁液を用いて、異なる孔径、異なる孔長及び／又は異なる押し込み圧力の下で多数の測定を行なう必要がある。これは、多数の試料室を有する装置を用いて最も良く行なわれる。実際、表面積と体積との比が1.1を超えると、閉塞率が急激に大きくなり、100%に至る。膜が堅いと孔径とは無関係に通過時間が少し増大するが、孔径の減少に伴い、閉塞率は有意に増大する。

細胞質の粘度が増加すると、通過時間及び閉塞率は顕著に増加する。細胞内容物のまわりの膜の回転が減少すると、孔径とは無関係に通過時間は有意に増加するが、閉塞率はほとんど変

-27-

形成し、又はこれらの材料でメッキする必要がある。試料室を取り替え可能なプラスチック箔で形成することに加え、固着された箔を内部に有する試料室を製造することができ、この場合には使い捨てになる。さらに、圧力勾配は、上述した水圧系に代えて、異なる圧力を生じる装置又は圧力制御を有する装置によつて与えることができる。

例えば医師が行なう単純な定型的測定のために、試料室はハウジング内に置かれてハウジングドアを閉めると測定操作が自動的に開始されるようにすることができる。この場合、試料室はその内部に固着された箔を有する使い捨ての形態でつくることができ、また、医師は単に血液を試料室に注入すればよいようにするために、予め試料室に緩衝液を入れたものを供給することができる。

箔2の孔11は、核追跡術(nuclear trace technology)において用いられている方法及び次に湿潤化学処理(wet chemical processing)

化しない。

異なる条件下において、又は多数の異なる血液試料を同時に上述したように試験することを可能にするために、図示した測定装置をマルチチャンネル化することができる。このような形態の装置は、主要部品としてコンパクトハウジング、電気系統及び多数、例えば8個の試料室を有する。試料室には、試験が全て同一の条件下で行なわれるようにするために、サーモスタットを配置することが好ましい。最初のところで述べたように、これらの室はプラグイン(plug-in)ユニットの形態にあり、これらはハウジング内のプラグ接点に押し込まれる。このようにすると、試料室を清掃するには単に引き出せばよく、また試料室と他の部分との間に配線がないので有利である。

試料室は、血液と反応しない絶縁性の材料で形成することができ、好ましい材料は透明なポリウレタンである。電極は、ステンレス鋼、チタン、金、又は銀のような非腐食性電極材料で

-28-

によつてつくることが最も好ましい。これによつて、直径及び長さが均一かつ正確な孔が得られる。もつとも、孔の直径及び長さは±5%の許容範囲を有する。もつとも、電氣的測定値を読み取る装置によつて、通過時間の読みを、一定の標準孔径の孔を用いた場合の値に補正することができ、これによつて測定値の比較が直ちに可能になる。次にこの補正をどのようにして行なうかを説明する。孔11を横切る電圧の大きさ(1)は、孔長に比例し、孔径の2乗に反比例する( $U$ はほぼ $1/d^2$ に等しい)。孔長が増加し、あるいは孔径が減少すると、電極で測定される電圧及び通過時間が増加する。もつとも、タップ電圧(すなわち電圧の読み $U$ )は形態因子 $4/d^2$ の関数であるので、電圧の読みは通過時間の単純な補正に用いることができる。

2つの液体とこの間の箔から成る系の静電容量を測定することによつて、孔長を電氣的に測定するならば、通過時間のより複雑な補正が可能になる。同一の緩衝溶液を用いると、 $U$ がほ

ば  $4/d^2$  に等しいという式から孔径を算出することができ、次に、例えばプログラムの1部を構成するカリブレーション表から、先に得た孔長及び孔径に基づいて通過時間の読みを補正することが可能になる。

二重及び多重通過を試験するために、予められた読みレベルを有するコンパレーターを用いることができる。体積は抵抗に依存するので、パルス高さアナライザーを用いることができ、その読みから粒子の体積ばらつきを知ることができる。

上記した詳細な説明からわかるように、この発明の測定装置は、単純な構造設計及び単純で簡単な操作を特徴とする。さらに、この装置は多目的装置とみることができる。

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図は試料室の模式断面図、第2図は試料室の斜視図、第3図は電気的測定装置のダイアグラム図である。

1…試料室、2…箔、3、4…試料室管、

5…入口管、9…出口管、11…孔、26…入力抵抗器、26…孔抵抗器、12、13…電極。

出願人代理人 弁理士 鈴 江 武 彦

-31-

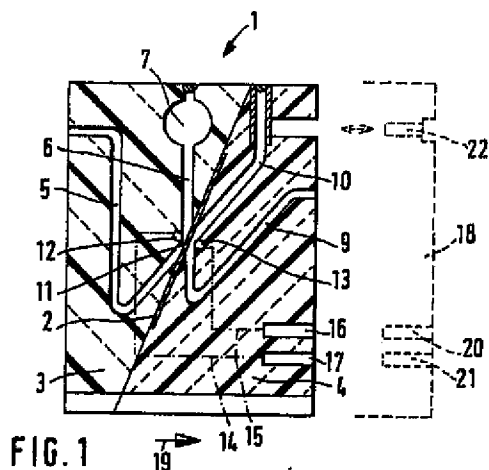


FIG. 1

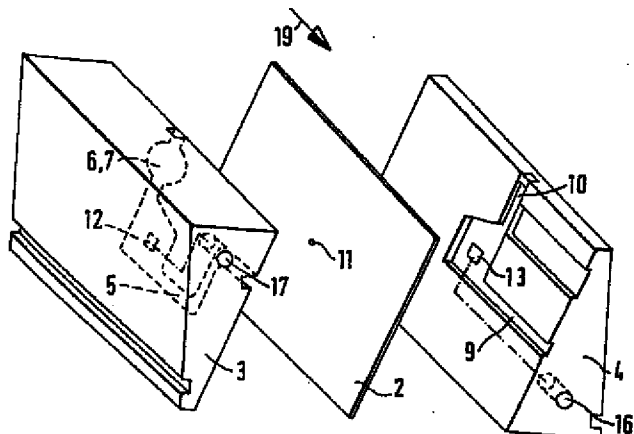


FIG. 2

-32-

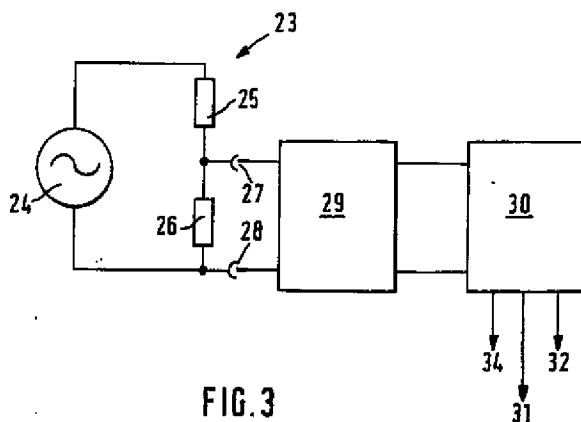


FIG. 3

# 手続補正書 (方式)

昭和 58 年 8 月 25 日

特許庁長官 若 杉 和 夫 殿

## 1. 事件の表示

特願昭 58 - 076049 号

## 2. 発明の名称

赤血球の変形能力測定装置

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

ホルガー・キーゼベツター

## 4. 代理人

住所 東京都港区虎ノ門1丁目26番5号 第17森ビル  
千 105 電話 03 (502) 3181 (大代表)

氏名 (5847) 弁理士 鈴 江 武 彦



## 5. 補正命令の日付

昭和 58 年 7 月 26 日

## 6. 補正の対象

明細書

方式  
審査



## 7. 補正の内容

別紙の通り

明細書の浄書 (内容に変更なし)